厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験

平成24年度総括・分担研究報告書

研究代表者　中田　光

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験

～有害事象に対する対応～

研究分担者　高田　俊範（新潟大学大学院医歯学総合研究科）

研究要旨：リンパ脈管筋腫症（LAM）は、妊娠可能年齢の女性に発症し、緩徐な呼吸機能の低下から呼吸不全に陥る難病である。LAM は、90 年代後半にその発症機序が解明され、悪性腫瘍であると認識されるようになった。シロリムスは、米国で腎移植患者の移植腎拒絶予防のために認可されている免疫抑制薬で、ある種のガン細胞の活動も抑える作用も持つ。LAM の発症機序とシロリムスの作用機序において共通の細胞内蛋白を介することから、シロリムスが LAM の治療薬として有望視されてきた。米国で行われた I/II 相試験、および第Ⅲ相試験として行われた MILES 試験の結果、シロリムスは LAM の進行を防ぎ、病勢を安定させることが確認された。我々は、①シロリムスの薬事承認を得る、②シロリムスの長期投与の安全性を確立する、および③全国にＬＡＭ治療の拠点医療機関を確立することを目的に、医師主導治験を開始した。シロリムスは、本来免疫抑制薬であり抗腫瘍薬でもあることから、様々な副作用が報告されている。LAM 治療に対して行われた MILES 試験でも、口内炎、高脂血症、間質性肺疾患、痤瘡用皮疹などの副作用（有害事象）がみられた。今回実施する医師主導治験でも、様々な有害事象が観察されることが予想される。そこで、本治験における有害事象に対する対応策と、実際の運用状況について記載する。

A.　研究目的

シロリムスは、LAMの発症に重要な役割を持つmTOR蛋白を抑制する。米国で行われた臨床試験の結果から、シロリムスはLAMの進行を防ぎ、病勢を安定させることが確認された。しかし、シロリムスは本来免疫抑制薬であり抗腫瘍薬でもあることから、様々な副作用が報告されている。LAM治療に対して行われたMILES試験でも、種々の副作用（有害事象）がみられた。今回実施する医師主導治験でも、有害事象の発生が予想される。そこで、本治験における有害事象に対する対応策と、実際の運用状況について詳述する。

B.　研究方法

1，主な有害事象とその対応

1）間質性肺疾患

【対応、処置】

①シロリムス内服中止。

②シロリムス中止のみで改善しない場合、ステロイド薬の投与を考慮。

【シロリムスの再開】

①症状徴候が改善し、胸部 HRCT 上も浸潤影が消失した場合は、施設責任医師は治験調整事務局と再開について協議。

②シロリムス再開後一ヶ月以内に胸部 CT を再検し、再発がないことを確認する。

2）口内炎

【対応、処置】

①疼痛を伴わない口内炎→対症療法(含嗽薬、ステロイド外用薬、ビタミン剤など)、シロリムス用量維持。

②疼痛を伴い対症療法を行なっても 2 週間以上軽快しない口内炎→(対症療法に加え)シロリムスを 1mg に減量。

③疼痛のため摂食に支障をきたし、シロリムスの減量でも軽快しない口内炎→(対症療法に加

え)シロリムス内服中断。
【シロリムスの再増量、再開】
上記の対応により口内炎がシロリムス内服前の状態に改善した後のシロリムスの再増量、再開は、施設責任医師の判断の下に行う。

3)脂質異常症(高コレステロール血症)
【対応、処置】
①脂質異常症に対する治療ガイドライン 2007年(日本動脈硬化学会 http://jas.umin.ac.jp/publications/guideline.html)に従う。
②シロリムスの減量、再増量、中断、再開は、上記治療ガイドラインに従い、施設責任医師の判断の下に行う。

4)心血管系に対する副作用、特に心膜炎
【対応、処置】
①シロリムス内服中止
②循環器専門医への紹介、ステロイド薬、利尿薬、心嚢穿刺など。
【シロリムスの再開】
①上記の対応により炎症所見正常化、心嚢液消失、心機能正常化した後のシロリムスの再開は、施設責任医師と治験調整事務局が協議。
②シロリムス再開後一ヶ月以内に心臓超音波検査を再検し、再発がないことを確認する

5)腎障害および血管筋脂肪腫
【対応、処置】
①クレアチニンが 1.5-2.0mg/dl、または eGFR が 30-50ml/min/1.73m²→1mg に減量。
新たに蛋白尿が出現または蛋白尿が増悪→1mg に減量
②クレアチニンが 2.1mg/dl 以上、または eGFR が 29ml/min/1.73m² 以下→シロリムス内服中断
①でシロリムスを減量しても蛋白尿の改善がない→シロリムス内服中断。
【シロリムスの再増量、再開】
①上記の対応によりシロリムス内服前の腎機能、または蛋白尿に改善した後のシロリムスの再増量、再開は、施設責任医師の判断の下に行う。
②シロリムス再開後一ヶ月以内に腎機能を再検、尿検査を実施し、再発がないことを確認する。
【血管筋脂肪腫】
①血管筋脂肪腫出血を示唆する症状、所見(腹部超音波検査、CT)→シロリムス内服中止、泌尿器科専門医へ紹介。
②自覚症状の改善、貧血進行の停止、画像上の増悪停止後のシロリムスの再開は、施設責任医師と治験調整事務局とで協議。
③シロリムス再開後一ヶ月以内に血液検査と画像検査を再検し、再出血がないことを確認する。

6)肝障害
【対応、処置】
①ベースライン時に AST および ALT が施設の正常値を超え 100IU/L 未満のとき→シロリムスは 2mg から内服開始、肝障害が増悪する場合、施設責任医師の判断の下に 1mg に減量。
②経過中 AST および ALT が施設の正常値を超えるが 100IU/L 未満→シロリムスを 1mg に減量。
③経過中 AST または ALT が 100IU/L 以上に上昇→シロリムス内服中断。
【シロリムスの再増量、再開】
①上記の対応によりシロリムス内服前の肝機能に改善した後のシロリムスの再増量、再開は、施設責任医師の判断の下に行う。
②シロリムス再開後一ヶ月以内に肝機能を再検し、再発がないことを確認する。

7)その他
①対症療法で軽快しない下痢、嘔気、痤瘡様皮疹、下肢腫脹→シロリムスを 1mg に減量。
②①でシロリムスを減量しても 3 ヶ月間改善しないもの→シロリムス内服中断。
③シロリムス内服前の状態に改善後のシロリムスの再増量、再開は、施設責任医師の判断の下に行う。
④シロリムス再開後一ヶ月以内に病状を確認し、再発がないことを確認する。
⑤原因の如何に関わらず Grade4 の(生命を脅かす、または活動不能とする)有害事象がみられた場合→シロリムス内服中止。

8)シロリムス毒性を理由としない中止、減量または中断
【外傷、手術、気胸】
①シロリムスは創傷治癒を阻害するため、以下の様な手術の前後 2 週間は、シロリムス投与を中断する。4 針以上の縫合を要する手術、胸腔あるいは腹腔内臓器を扱う手術、十分な治癒を必要とする手術(顔面皮膚のレーザー手術など)。
②不慮の外傷や緊急手術の場合→シロリムス内服中断と術後経過の慎重観察。
③手術後一週間以上経過し創傷治癒が認められ

た場合、シロリムス内服を再開する。再開の場合は中断前の用量から内服するが、再開後7±2日以内に薬剤血中濃度を測定する。

④気胸

入院治療を要する気胸→シロリムス内服中止。

入院治療を要さない軽症の気胸→シロリムス内服中断。

胸部画像(レントゲンあるいはCT)上で完全に治癒した後、施設責任医師の判断により、中止・中断前の用量からシロリムス内服を再開。

シロリムス再開後一ヶ月以内に胸部画像(レントゲンあるいは CT)検査を再検し、再発がないことを確認する。

【肺移植】

治験期間中に肺移植を希望し登録を active にする場合→治験からは『脱落』扱いとしシロリムス投与を中止。

【抗菌薬使用時】

シロリムスは肝臓で代謝されるため、CYP3A4 を阻害する薬剤との併用を避ける。

①フルコナゾール、イトラコナゾール、およびマクロライド系抗菌薬投与中→シロリムス内服中断。

②CYP3A4 を阻害しない抗菌薬が処方された場合→シロリムスの使用の中断あるいは続行は、施設責任医師が判断。

③発熱を伴う表在性感染症、および発熱の有無にかかわらず全ての深在性感染症(肺炎、腎盂腎炎、敗血症など)→感染が消退するまでシロリムス投与を中断する。

C. 研究結果

【有害事象とその対応】

2013 年 2 月 15 日までに、のべ 180 件の有害事象が報告された。器官別大分類によるうちわけでは、胃腸障害が最も多く、ついで呼吸器、胸郭および縦隔障害、皮膚および皮下組織障害などであった。胃腸障害のうち、大多数は口内炎、口唇炎、口角炎、歯肉炎で、ついで下痢、下腹部痛がみられた。呼吸器、胸郭および縦隔障害では、感冒、急性咽頭炎といった軽微な事象が大部分を占めた。皮膚および皮下組織障害は、多くは座瘡様皮疹で、薬疹と思われる皮疹はなかった。これらのうち、8 例はシロリムス内服を中止し、4 例は内服錠数を減量した。それ以外の症例は、シロリムスの内服量を変更せずに保存的治療により対応した。

【重篤有害事象とその対応】

2013 年 2 月 15 日までに 8 件の重篤有害事象がみられた。内訳は気胸が 2 例、急性気管支炎、肺炎といった呼吸器感染症が 2 例、小腸閉塞、尿路感染症(腎盂腎炎)、薬剤性肺障害疑いによる急性呼吸不全、腹痛が各一例ずつとなっている。このうち、気胸の 2 件はシロリムス内服前に発症したため、治験薬との因果関係はない。気管支炎、肺炎、小腸閉塞、尿路感染症、薬剤性肺障害、腹痛は、治験薬内服後それぞれ 18, 10, 7, 29, 50, 48 日後に発症している。いずれも発症後シロリムスの内服は中止し、対症療法、抗菌薬治療、あるいはステロイドパルス療法などで治療を行った結果、回復または軽快している。

D. 考察

シロリムスは、免疫抑制剤として臓器移植の拒絶反応を防ぐ効果の他に、平滑筋細胞増殖抑制作用や抗腫瘍作用も知られている。シロリムス(ラパマイシン)は、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mammalian target of rapamycin、mTOR)に結合して薬効を発揮する。すなわち、細胞が増殖因子などで刺激を受けると、PI3K/Akt/mTOR 経路を介して細胞分裂、細胞死、血管新生、エネルギー産生などに作用を及ぼし、細胞の増殖を促進する。シロリムスは、PI3K/Akt/mTOR 経路の最終標的物質を阻害することにより様々な薬効を示す。現在は米国において、腎移植患者の移植腎拒絶を予防する免疫抑制薬として使用されている他に、急性冠症候群に対する薬剤溶出性ステントとして用いられている。今後、LAM をはじめとする様々な腫瘍性疾患への適応拡大が予想される。

シロリムスはこのような作用機序を持つことから、薬剤毒性も有する。具体的には、間質性肺疾患、口内炎、脂質異常症(高コレステロール血症)、心血管系に対する副作用(特に心膜炎)、腎障害および血管筋脂肪腫に対する副作用、肝障害などの副作用が知られている。特に間質性肺疾患、心膜炎は、生命に関わる病態に陥ることもある。LAM 症例は疾患そのもので呼吸機能低下がみられるため、間質性肺疾患や心膜炎を合併することにより重篤な呼吸不全に陥る危険性がある。特に間質性肺疾患は、感染症との鑑

別が困難であること、重篤な場合はステロイド薬による治療が必要となること、進行してしまうと不可逆的になる場合があることなどから、早期に診断し適切な治療を行うことが重要である。

またシロリムスは免疫抑制作用や創傷治癒遅延作用があるため、副作用がなくても内服の中止、減量または中断が必要となる場合がある。たとえば外傷、手術、気胸などのように、創傷治癒が必要となる場合や、肺移植のように感染症合併のリスクが高い手術などの際には、内服の中止や治験から『脱落』扱いとする。

さらに、シロリムスは肝臓で代謝されるため、CYP3A4を阻害する薬剤との併用を避ける。また一般に発熱を伴う表在性感染症や全ての深在性感染症は、疾患が遷延、増悪しやすいため、感染が消退するまでシロリムス投与を中断する。

E. 結論

全国63例のLAM患者に2年間シロリムスを投与し、有害事象の頻度を主要評価目的とする第II相医師主導治験が実施中である。予想される様々な副作用（有害事象）に対して対応策を作成し、運用している。現在まで8例の重篤有害事象がみられているが、適切な対応によりいずれも改善している。

F. 研究発表

記載すべきことなし.

H. 知的財産権の取得状況

記載すべきことなし.

厚生労働科学研究費補助金
分担研究報告書

多施設共同研究における呼吸機能検査の測定とデータ管理

研究分担者：中山　秀章
施設名：新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科

A. 背景

リンパ脈管筋腫症に対する Sirolimus 投与の安全性に関する多施設共同治験（以下 MLSTS 治験）は、新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局をおき、9 施設の拠点病院で実施される医師主導治験である。安全性の評価が主目的であるが、先行研究である日米加 3 カ国 11 施設でプラセボを対照とする第Ⅲ相国際共同治験(以下 MILES 試験)では、一秒量の低下抑制効果が報告されており、本治験においても副次項目として、MILES 試験において改善が確認された肺一秒量や、努力性肺活量等の有効性についても検証することが重要な目的となっている。

スパイロメトリーは一般的な呼吸機能を評価する方法で、その測定器であるスパイロメーターは、治験参加の各施設にも常設されているが、その機種は多様であり、機器による誤差や手技的な違いによる影響を最小限にし、各施設間の一致性を確保するようにするため、使用機種の選定する必要があり、かつ、通常の臨床的測定に比べ、より厳密かつ詳細な実施手技が求められ、統一した手順書、指導が必要とされた。

B. 進捗状況

以上を踏まえ、多施設で実施する測定基準を評価、表示できる機種であり、かつ携帯性および費用対効果の検討をおこなった。

1．操作性が容易であること
2．測定時手技がきちんと行われたかが確認できること
3．測定データを電子出力できること
4．データ送付時においてもデータの機密性を確保できること
5．測定の正確性を確保するために、器械使用のサポート、支援体制を備えていること。
6．賃貸借ではあるが、価格面において安価なものであること。

以上の事項を考慮し仕様条件を検討した結果，電子式診断用スパイロメーターとして，ミナト医科学（株）製　AS-407 を選定し、各施設からの測定データを集約するためのソフトを決定した。

つづいて、測定法や手技の統一を図るため、手順書を作成し、また、機器の操作については、メーカーと詳細な相談の上、ポイントをまとめたスライドを作成した。2012 年 7 月 14 日、10 月 8 日の MLSTS 治験全体者会議での質疑・応答を踏まえ、最終の手順書（別紙）を確定した。

さらに各施設への機器の搬入にあたり、8 月より 11 月にかけて、スパイロメトリーの

現物を使用し、メーカーより担当者への説明、指導を実施した。

以上の対応にて、2012 年 1 月現在、呼吸機能の測定における技術的な問題の報告はない。

C. 研究発表

1. Kawamura K, Shimohata T, Nakayama H, Tomita M, et al.: Factors influencing the cognitive function in patients with multiple system atrophy. Mov Disord 25: 2891-2892, 2010.

2. Ishikawa M, Shimohata T, Ishihara T, Nakayama H, et al.: Sleep apnea associated with floppy epiglottis in adult-onset Alexander disease: a case report. Mov Disord 25: 1098-1100, 2010.

3. Ozawa T, Shinoda H, Tomita M, Shimohata T, et al.: Tremulous arytenoid movements predict severity of glottic stenosis in multiple system atrophy. Mov Disord 25: 1418-1423, 2010.

4. Shimohata T, Tomita M, Nakayama H, Aizawa N, et al.: Floppy epiglottis as a contraindication of CPAP in patients with multiple system atrophy. Neurology 76: 1841-1842, 2011.

5. Shimohata T, Nakayama H, Tomita M, Ozawa T, et al.: Daytime sleepiness in Japanese patients with multiple system atrophy: prevalence and determinants. BMC Neurol 12: 130, 2012.

6. Ozawa T, Sekiya K, Sekine Y, Shimohata T, et al.: Maintaining glottic opening in multiple system atrophy: efficacy of serotonergic therapy. Mov Disord 27: 919-921, 2012.

7. Furushima H, Shimohata T, Nakayama H, Ozawa T, et al.: Significance and usefulness of heart rate variability in patients with multiple system atrophy. Mov Disord 27: 570-574, 2012.

肺機能検査(PFT)手順書

リンパ脈管筋腫症に対するSirolimus投与の安全性に関する多施設共同治験

—安全性を主要評価項目とした医師主導治験—

Multicenter Lymphangioleiomyomatosis Sirolimus Trial For Safety：MLSTS治験

治験実施計画書番号：MLSTS

作成者名：新潟大学医歯学総合病院第二内科
中山　秀章

1－5版　作成日　平成２４年　９月　１９日

1. 目的

この使用説明書には、スパイロメトリーのデータ（FEV_1, FVC など）の質を保つための手順、記録管理について書かれています。この使用説明書は、日本呼吸器学会の呼吸機能検査ガイドライン（2004）と MILES 試験の方法に準拠して考案されています。肺機能検査の質を高めるには、不適切な操作を改善し、試験データを解釈し、肺機能においての重要な変化を見いだすことが必要です。肺機能検査 Pulmonary Function Test（以下「PFT」）データを正確に活用するためには、精密なスパイロメトリーの技術が重要となります。そこで、この使用説明書は本研究で使用するミナト医科学のオートスパイロ AS-407 に対する手順を示してあります。 なお、この項目末に Visit0 における肺気量および拡散能評価について注意点を記載しました。

2. 準備

（1）正しく設置が行われていることを確認する

環境条件（下記参照）を満たしていること

水がかかったりぬれたりしない場所であること

強力な磁力線、X 線、風通し、日光、ほこり、塩分、硫黄分を含んだ空気等の恐れのない場所であること

傾斜や振動のある不安定な場所や衝撃のかかる場所でないこと

化学薬品の保管場所やガスの発生する場所ではないこと

（2）電源スイッチが「切：○」になっていることを確認する

（3）電源コードの電源プラグを室内コンセント（AC１００V、50/60Hz）に接続する。

（4）トランスデューサの接続を確認する

＊トランスデューサの着脱時には必ず本体の電源を切ってください。電源の入った状態で抜き差しすると、故障の原因になります。

（5）使用前の点検を行う

電源プラグと電源コンセントの接触部確認：目視により確実に接続されているか

トランスデューサのコネクタの接触部確認：目視により確実に接続されているか

LCD 表示器の確認

プリンタの動作確認

プリンタ用紙の残量確認

環境データの確認

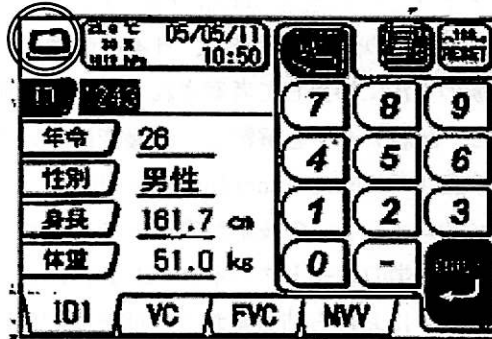
トランスデューサの清浄の確認

（6）電源スイッチを「入：I」にする。装置を安定させるため、電源投入後 10 分以上ウオームアップ時間を取る。

（7）キャリブレーション・チェック：

キャリブレーション確認は検査日ごとに最低一回、実施する

①ID 入力画面上部の、環境データ・日付・時刻が表示されているボタンをタップする
②正しい環境［温度、湿度、気圧］を、入力する→「戻る」ボタンをタップする
③キャリブレーション実施

i　左上の図（二重丸）をタップする。

ii　ユーティリティー画面でトランスデューサボタンをタップするとトランスデューサ画面が表示される（取扱説明書 p. 24）

iii　図のように、トランスデューサの吸気側に校正器、呼気側にフィルタホルダとマウスフィルタを接続する

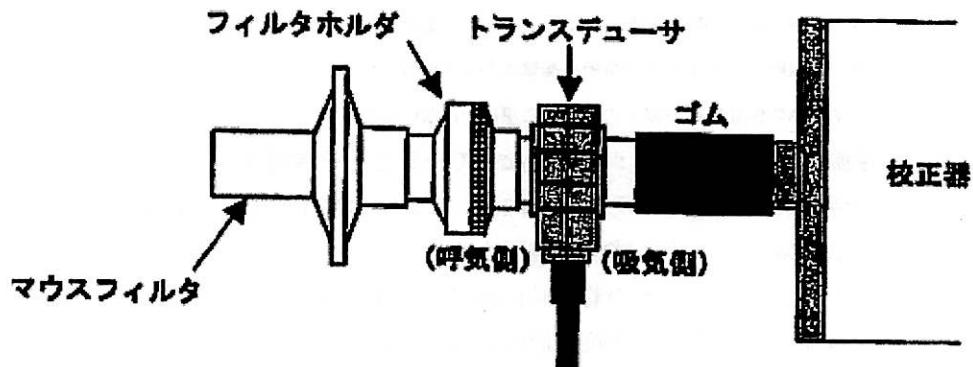



図 47　校正器の接続方法

④オフセット校正

i 検査日ごとに毎回、行ってください。

ii　トランスデューサを水平、無風の状態にして、トランスデューサ画面のオフセット校正ボタンをタップする。

iii　もし、エラー表示された場合には、トランスデューサとの接続不良を確認し、再度、オフセット校正を行う。それでも、表示される場合は、トランスデューサの故障と考えられるので、ミナト医科学の担当者と連絡を取る

⑤感度校正

i オフセット校正を行った場合には、必ず行う。
ii 「校正器容量」で、使用する校正器の容量を選択する
iii ピストンを押し込んだ状態にしてトランスデューサ画面の感度チェックボタンをタップする
iv 感度校正画面（下図）が表示されたら、10 秒間、少なくとも4往復以上、校正器のピストンを端から端まで往復させる。

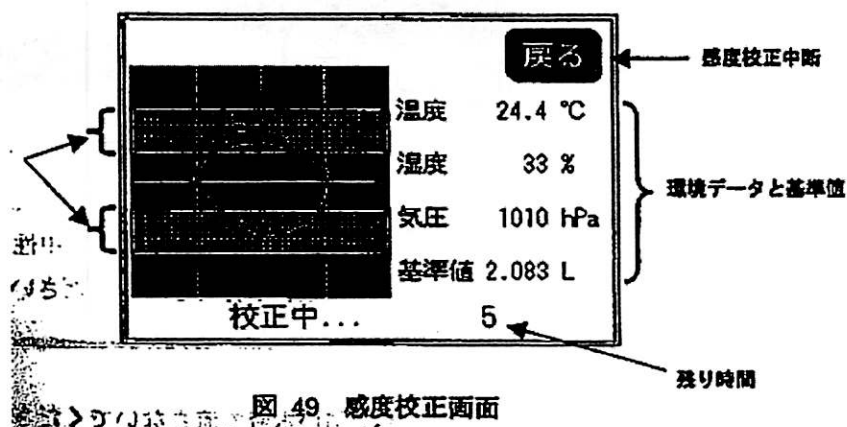



図 49 感度校正画面

v フローボリュームカーブが描画されるので、なるべく目標エリアを通るように往復させる。
vi もし、エラー表示された場合には、トランスデューサとの接続不良を確認し、再度、感度校正を行う。それでも、表示される場合は、トランスデューサの故障と考えられるので、ミナト医科学の担当者と連絡を取る
vii 戻るボタンを２回タップする。(患者 ID 入力画面となる)

⑥精度チェック

i スパイロメーターのキャリブレーション・チェックには、ミナト医科学（2L）の専用シリンジを使う；落としたり、ダメージのあるシリンジは、確認が取れるまで、キャリブレーションに使用しない。
ii 「校正器容量」で、使用する校正器の容量（2L）を選択する
iii ピストンを押し込んだ状態にしてトランスデューサ画面の精度チェックボタンをタップする（下図）

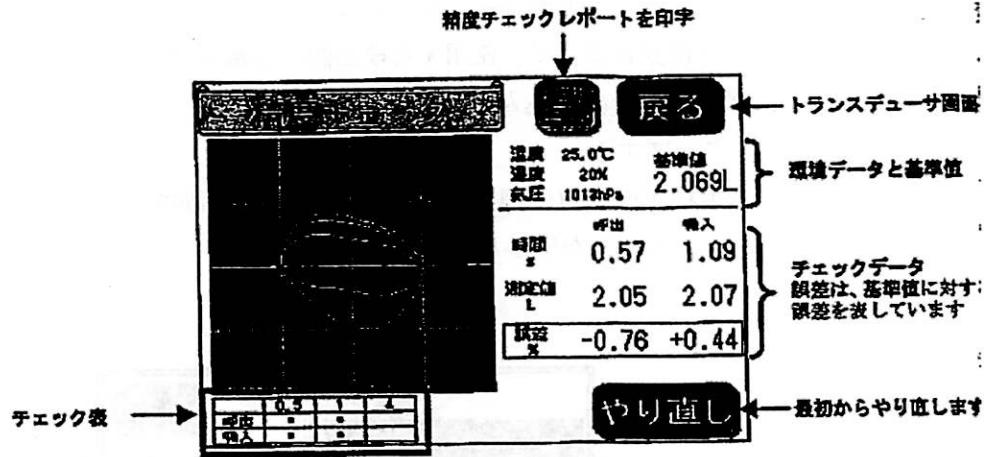



図 48 精度チェック画面

ⅳ 校正器を端から端まで往復させると、フローボリュームカーブが描出されます。校正器のピストンはできるだけ一定速度で引い（押し）てください。

ⅴ 3種類の流量（2Lの場合、0.5秒、1秒、4秒で、引くまたは押すをそれぞれ）で行い、チェック表が埋まるのを確認する。
＊時間は往復ではなく、片道の時間です。

ⅵ 印刷ボタンを押し、精度チェックリポートを印字し、保管する

ⅶ 「戻る」のボタンをタップする

（8）測定準備

①患者背景入力

ⅰ 識別番号（IDナンバー）：登録番号－Visit 回数
登録番号とは、「施設 ID-施設内での登録症例の連番」

例：ID 001-001 の被験者で
Visit 0 であれば、001001-0
ID 001-001 の被験者で
Visit 4 であれば、001001-4

ⅱ 年齢：
年齢は肺機能の重要な予測因子ですので、常に正確な現在の年齢を入力してください。生年月日（BIRTHDAY ボタン）または直接入力（AGE ボタン）ができます。生年月日で入力する場合には、8ケタの数字で入力してください

例：1978年8月31日→19780831

ⅲ 身長：

身長は靴を脱いで測定し、1センチ未満は四捨五入する

身長測定の頻度：
25歳以下の成人　→　年1回
25歳～50歳の成人　→　5年ごと
50歳以上の成人　→　2年ごと

もし新たに測定された身長が1センチ以上異なる場合は身長の入力変更を行ってください

ⅳ　体重

靴を脱いで私服で最も裸に近い体重をKg計ります。可能な限り、全ての物はポケットやベルトから取り除いてください。（例：財布、携帯電話、カギなど）念のため、体重を測定後は被験者に確認してください

検査被験者からの口頭での体重告知は信頼性が低いので、可能な限り毎回、体重の測定をお願いします。体重の変化は肺機能を測定するのに重大な影響を及ぼしますので、本研究では、毎回、体重を測定することになっています

②被験者の用意

ⅰ　姿勢

座位または立位：JRSでは座位または立位を推奨しています
本研究の推奨検査姿勢は座った位置です

検査を繰り返すときは、常に前に実施したのと同じ姿勢で行ってください。つまり検査技師は座位か立位かを記録しておいてください

ⅱ　服装と装身具：

きつくしめつけるような服は緩めて、拘束するようなものは除いて検査をして下さい（可能な場合）

③検査前質問表チェックリスト

被験者の安全を確保するため、検査を始める前に被験者に検査前質問表をチェックして下さい。下記の内容についてチェックしていますので、別添資料の検査前質問表を使い、確認してください。

ⅰ　検査の2時間以内に喫煙していないか。

前もって検査の2時間以内には喫煙しないように注意しておく。

ii　72時間以内に呼吸器薬やアレルギー薬を使用しているか。

検査報告に検査前に薬物の名前、投与量、服用した時間を記録する。

ii－1　気道可逆性検査を行う（Visit　0）場合には、次の時間以内に投与されていないことを確認する：

吸入性気管支拡張剤:

短時間作用薬：4時間。

長時間作用薬：12時間

経口気管支拡張剤

短時間作用薬：8時間

徐放性薬：12時間

貼付気管支拡張剤:12時間

iii　処方薬または市販薬の使用を必要とした呼吸器感染もしくは過去3週間以内の呼吸器感染が合併しているかどうか　または、治療薬が使用されなかった場合でも、病気のために仕事ができなかったり、もしくは治療のために医者へ行ったかどうか

→主治医に確認し、検査の実施を延期するか相談する。Visit 4 から Visit 11の許容期限　前後2週間以内の検査延期が可能です。

iv　1時間以内に大量の食事をしていないかどうか

v　4時間以内のカフェインを含む食品を摂取していないかどうか

少量であれば、ほとんど問題になりませんが、摂取していない方が望ましい

vi　検査の禁忌がないかどうか

FVC 手技を行う時に、トラブルが起こりやすい病状があります。検査技師はトラブルが起こりやすい患者を見極め、そしてそういう患者について医師に相談してください。

vi－1　検査の絶対的禁忌：検査はせず、主治医に報告してください

高血圧（収縮期＞240、あるいは弛緩期＞110）

過去6ヶ月以内に脳卒中、もしくは心臓発作の既往

現在吐血している

1ヶ月以内の手術（胸部、頭部、首、目、口、腹部の手術）

過去1ヶ月以内の気胸（肺の虚脱）

不安定な脳、胸、または腹部の動脈瘤

緑内障（眼痛がみられる）

vi－2　相対的禁忌：以下の状態（重症度による）は検査の禁忌になる可能性がありますので、注意して行ってください。不確かな場合は常に主治医に確認して、実施してください。

高血圧：

収縮期：　＞200～240

拡張期：　＞100～110

6ヶ月以上前の脳卒中または心臓発作の既往

1ヶ月以上前で3ヶ月以内の手術

（胸部、頭部、首、目、口、腹部の手術を考慮）

過去1年以内の気胸（肺の虚脱）（1ヶ月以内は絶対的）

PFTまたはバルサルバ法に合併する自然気胸の経歴

PFTまたはバルサルバ法に合併する失神の経歴

出血性疾患

血液の抗凝固薬（少量のアスピリン以外）

ヘルニア

血管疾患

失神する傾向がある内分泌、神経、または心臓血管の疾患- 例えば、糖尿病により血糖値のコントロール不良

失禁

過去12ヶ月以内の重症頭部外傷

ヘルニア、活動的で現在問題がある

④気管支拡張薬の吸入

（注意：Visit 0の場合は、気管支拡張薬前検査したのちに行う）

- 気管支拡張薬は、次の2通りのうちのいずれかの方法で投与する
  - ➢ 定量吸入（MDI）用サルブタノールをスペーサーで4パフ吸入投与する（動悸、振戦を生じる場合には被験者は2パフ吸入でも可）

  注：試験期間中は、同一の方法で行う
- 気管支拡張薬の投与と気管支拡張薬投与後の検査の間は15分おく
- Visit4～11までのスパイロメトリーは、すべて気管支拡張薬投与後に行う
- Visit0については、呼吸器系に作用する薬剤の服用を遅らせるように被験者に勧める
- その他のVisitにおいては呼吸器系に作用する薬剤は継続していてよい

3. 測定

（1）被験者指導：

① 検査の目的を簡潔に説明する

例えば：

“この検査の目的は、あなたができるだけ深く息を吸った後で肺から吐くことができる空気の速さと量を測定するものです。”

②検査のために被験者を準備してもらう

緩い義歯を取り外して下さい

きつい服装は緩めて下さい

使用される検査位置を確認して下さい

前回の検査と同じ位置で使用して下さい

鼻クリップを使用します：

図のように接続し、フィルタを介して、マウスフィルタをくわえてもらう

鼻クリップで鼻をふさぐ

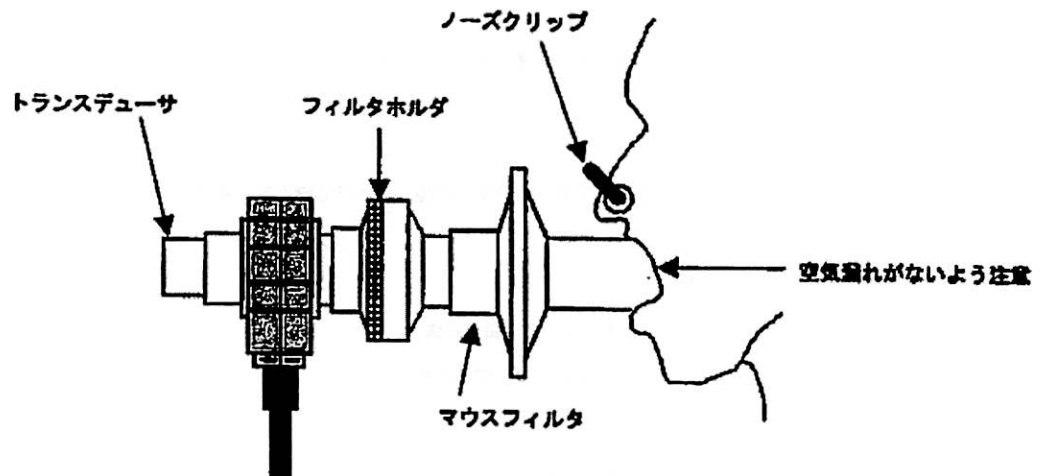



図 10 被検者の測定準備

③指示を与える：

i マウスフィルタの適切な位置を実演します

ii 姿勢を正します（あごを上げる、若干首を伸ばす）

iii 被験者に実践させる

iv 以下の重要な点を強調する：

“できるだけ深い息を吸って、できるだけ強くそして速く息を吐いてください。速く空気を吐けば吐くほど検査は早く終わりますが、空気を全部吐き出すまで検査は終わりません。”

v 何回試験を行うのか示唆する：

“私達はこの検査を少なくとも 3 回行います。あなたががんばればがんばる

ほど必要な試験の数は減ります。”

（2）FVC 測定：

①FVC タブをタップし、FVC 測定データ画面を表示する
②START ボタンをタップする→FVC 測定画面が表示される
③被験者に数回安静呼吸をさせる
④RV レベルまで呼出させる
⑤TLC レベルまで最大吸入させる
⑥RV レベルまで最大努力呼出をさせる
⑦RV レベルまで努力呼出（6 秒以上、またはプラトーに達する）して、吸入に移ったら、STOP ボタンをタップする。
*6 秒以上かつ、もうこれ以上はけなくなるまでできるだけ呼出を促してください。
⑧②に戻り、3 回以上繰り返して測定を行う
⑨4 回以上は、3 つのうち、妥当性や再現性の乏しいものを選択し、上書きし、よい結果の記録を残すようにする。（記録：手動モードで行ってください）
⑩FVC 判定バーを確認してください

息を吐くこと全体を通して積極的に被験者に声かけをし、時折、LCD の画面を見てください。必ず被験者を観察して下さい

例えば：

2，3 回吸ったり吐いたり普通の呼吸をしてください
次にはけるところまで吐いてください
そして深い息を吸ってください；深く、深く、深く
これ以上吸えなくなったら、
一気に勢いよく空気を出してください
吐いて、吐いて、吐いて、
もう少し、もう少し、もう少し

（3）検査結果の検討

原則　少なくとも 3 つの妥当性のあり、再現性のある検査が行われている必要があります。これらの判定には、下記の基準を満たす必要があります

①妥当性の確認

i　フローボリューム曲線のパターンが良好であること
・最大吸気ができているか

・呼気早期にピークが認められているか
・最大呼気努力が得られているか
・咳や声出しなどのアーチファクトがないか

ii 呼気開始が良好であること
FVC の 5%以下または 0.15L、どちらか大きいほうより少ない外挿気量で始まること。

iii 十分な呼気ができていること
2 秒以上のプラトーが確認できるか、プラトーが確認できない場合（閉塞性換気障害）には、6 秒以上で呼気時速できなくなるまでさせる。（LAM 患者では閉塞性を呈している場合が多いので、可能な限り 6 秒以上吹かせるようにしてください）ただし、いつでも、特にもし違和感があれば、自分自身で測定を終了しても良い

②再現性の確認

i 最低 3 回の妥当な FVC 計測法が得られたら、
・2 つの最大 FVC の差が 0.2L 以内である。
・2 つの最大 FEV1 の差が 0.2L 以内である。

ii もし、これら基準の両方を満たさなかったら、つぎの条件まで検査を続ける。
・追加の測定結果が基準の両方を満たす
あるいは
・8 回まで測定するか
あるいは
・被験者が継続できないか

③上記についてフローボリューム曲線をみて、FVC 判定バーを参考にして、検査結果を検討する。測定中、明らかに咳を認めなければ、FVC 判定バーをタップすると、基本 FVC 判定バーの項目が表示さるので、参考にして判定してください。「不良」等の項目が表示されたら、FVC 判定詳細画面が表示されるので、上記の内容を確認する。

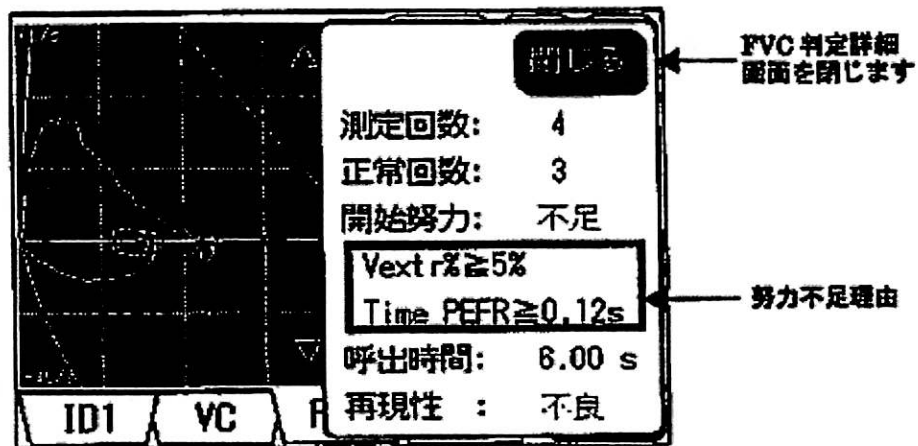



図 30 FVC 判定詳細画面

④テストを実施した検査技師や、検査責任者（主治医）によって、報告のデータを正確性と完全性についてチェックする。

4. 検査結果の報告

（1）上記の妥当性と再現性を満たしている場合、下記に該当する検査結果を報告する。
最良のフローボリューム曲線（ピークが高く、ピークに到達するまでの呼気量が少なく、最大努力の得られているもの）をベストカーブとし、その測定結果を採択する。
ベストカーブ選択にあたり、FEV1＋FVC の和が大きいことも参考にする。

（2）満たさない場合には、本体には各患者 3 回まで記録可能であるので、4 回目以上は、妥当性がないもの、あるいは、再現性の乏しいものを削除し、再度、測定を行う。

（3）データの記録と印字： 採用した 3 回分の測定結果を印刷し、採用結果には、ベストカーブと記載する。また、本体に測定結果の記録を残す（リセットボタン長押しする）。

（4）測定データの中央チェック：記録データを各施設でダウンロードし、治験調整事務局に送付し、手技、データの確認を行う。

（5）専用ソフトに取り込み、出力して、圧縮ソフトを使用し、USB に仮保管する。

（6）EDC を使用して、ファイルをアップロードし、治験調整事務局へ送信する。

5. 環境条件

温度：測定装置は、周囲温度 10～35℃で、動作、保管することが求められているが、検査のための室温は２０～２７℃の間を推奨する

湿度：30～75％（結露しないこと）

気圧：700～1060hPa

6. 肺気量および拡散能の測定について

Visit0においては、各施設における機器を使用し、気管支拡張薬後で肺気量および拡散能を測定する。肺気量は、ボディプレスチモグラフィーにて測定することが理想的であるが、各施設の機器によりガス拡散法で求めてもよい。どちらで測定したかを記録しておく。

7. 資料等の保管

各施設は、本手順書に規定された手順に伴う様式及び関連資料を保管及び管理し、当該治験が終了した時点（中止、中断した時点を含む）で、治験調整事務局に移管する。治験調整事務局は、別途定める「記録の保存に関する手順書」に従い本手順書に規定された手順に係る様式及び関連資料を保存する。

8. 改訂履歴

版番号	改訂日	改訂理由／内容
1－1	平成２４年４月１３日	新規作成
1－2	平成２４年６月４日	表紙に治験実施計画書番号追加 2. 準備（８）測定準備 ①患者背景入力　i 識別番号 4. 検査結果の報告 （３）に「印刷したデータは毎回症例ファイルに保管する。」を追記
1－3	平成２４年７月３日	（８）測定準備 ③　ii-1 貼付気管支拡張剤:12 時間以内の貼付状態 ③　iii 呼吸薬→治療薬 4. 検査結果の報告 （５）（６）追記

１－４	平成２４年8月２８日	2.　準備 オフセット校正、感度校正、精度チェックの順番入れ替え